

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Andol[®] 100, 100 mg, tablete

INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilne kiseline u puferovanom obliku.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Andol 100 tablete su bele do skoro bele, mramorirane, okrugle tablete, sa podeonom linijom na jednoj i utisnutom oznakom „P“ na drugoj strani tablete.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna profilaksa cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih trombotičkih oboljenja i nakon *by-pass* hirurgije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

U terapiji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja:

Pre prve primene leka u navedenim indikacijama, neophodno je konsultovati lekara. Uobičajena doza za dugotrajnu terapiju je 100 mg jednom dnevno. U pojedinim slučajevima veća doza može biti odgovarajuća, posebno za kratkotrajnu terapiju po savetu lekara i do 300 mg dnevno. Uopšteno, acetilsalicilna kiselina treba da se koristi sa oprezom kod starijih pacijenata koji su podložniji nastanku neželjenih događaja. Uobičajena doza za odrasle se preporučuje kod pacijenata koji nemaju ozbiljnu bubrežnu ili hepatičnu insuficijenciju (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapiju treba kontrolisati u redovnim intervalima.

Antitrombotičko dejstvo:

Preporučena dnevna doza je 100mg. Tablete koje se uzimaju u vreme postavljanja dijagnoze treba da se sažvaću kako bi se brže resorbovale.

Deca:

Lek ne treba primenjivati kod dece mlađe od 16 godina, osim ukoliko nije indikovano (npr. kod Kavasakijeve bolesti). Videti odeljak 4.4.

Način primene:

Lek Andol 100 je namenjen za oralnu upotrebu. Tablete progutati cele sa dosta tečnosti, po mogućstvu uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, salicilate, inhibitore sinteze prostaglandina (npr. pojedini pacijenti sa astmom kod kojih može nastati astmatični napad ili gubitak svesti i određeni pacijenti kod kojih se može javiti bronhospazam, rinitis ili urtikarija) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- aktivni ili peptički ulkus u istoriji bolesti i/ili gastrična/intestinalna krvarenja ili druge vrste krvarenja kao što su cerebrovaskularne hemoragije,
- hemoragijske dijateze; poremećaji koagulacije, kao što su hemofilija i trombocitopenija ili uporedna antikoagulantna terapija,
- pacijenti koji boluju od gihta,
- teška oštećenja funkcije jetre,
- teška oštećenja funkcije bubrega,
- teška srčana insuficijencija,
- deca mlađa od 16 godina, osim ukoliko je specifično indikovana terapija (npr. kod Kavasakijeve bolesti),
- doze veće od 100 mg/dan tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6),
- metotreksat korišćen u dozama 15 mg nedeljno ili većim (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Andol 100, tablete, nije pogodan za upotrebu u terapiji antiinflamatornih/analgetskih/antipiretičkih oboljenja.

Potreban je oprez kod pacijenata sa alergijskim bolestima, oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (izbegavati ako je oštećenje teško) i dehidratacije, s obzirom na to da nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) mogu dovesti do slabljenja bubrežne funkcije. Testove funkcije jetre treba redovno sprovoditi kod pacijenata koji imaju blagu ili umerenu insuficijenciju jetre.

Acetilsalicilna kiselina može da prouzrokuje bronhospazam i da indukuje napade astme kod osetljivih osoba ili neke druge reakcije preosetljivosti. Faktori rizika su već postojeća astma, polenska groznica, polipi u nosu ili hronična respiratorna oboljenja. Ovo se takođe odnosi na pacijente koji ispoljavaju alergijske reakcije na druge supstance (npr. reakcije na koži, svrab ili urtikarija).

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom, su retko prijavljivane nakon primene acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.8). Primenu leka Andol 100, tablete, treba prekinuti kod prve pojave osipa na koži, mukoznih lezija ili drugih znakova preosetljivosti.

Starije osobe mogu biti osetljivije na toksična dejstva salicilata. Kontinuiranu produženu primenu acetilsalicilne kiseline treba izbegavati kod starijih osoba sa rizikom od gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koja može biti smrtonosna (videti odeljak 4.2). Ukoliko je neophodna dugotrajna primena, pacijente treba kontrolisati redovno.

Potreban je oprez kod pacijenata sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze obzirom da može doći do pojave hemolitičke anemije.

Lek Andol 100, tablete, se ne preporučuje tokom menoragije s obzirom na to da može povećati menstrualno krvarenje.

Acetilsalicilna kiselina produžava vreme krvarenja, uglavnom usled inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita i zbog toga treba prekinutu primenu ovog leka nekoliko dana pre planirane hirurške procedure.

Može doći do pojave hematoloških i hemoragijskih efekata, koji mogu biti teške prirode. Ovaj lek treba koristiti sa oprezom pre hirurške intervencije, uključujući i vađenje zuba. Pacijenti treba da prijave bilo kakve neuobičajne simptome krvarenja svom lekaru.

Potreban je oprez prilikom prekida terapije ovim lekom nakon plasiranja stenta bilo nakon fiksnog perioda ili u cilju pripreme za planiranu hiruršku proceduru, s obzirom na to da balans između tromboze stenta i masivnog krvarenja treba pažljivo proceniti.

Postoji moguća povezanost između primene acetilsalicilne kiseline i *Reye*-ovog sindroma kada se on primenjuje kod dece. *Reye*-ov sindrom je veoma retko oboljenje, koje zahvata mozak i jetru, i može biti sa smrtnim ishodom. Iz ovog razloga acetilsalicilna kiselina se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 16 godina, osim ukoliko je to specifično indikovano (npr. u terapiji *Kavasaki*jeve bolesti).

Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa hipertenzijom i pacijenata sa ulkusom želuca ili duodenalnim ulkusom, hemoragijskim epizodama ili pacijenata sa antikoagulantnom terapijom u istoriji bolesti. Pacijenti treba da prijave svom lekaru bilo kakve simptome neuobičajenog krvarenja. Ukoliko dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije treba prekinuti terapiju ovim lekom.

Pre započinjanja dugotrajne terapije acetilsalicilnom kiselinom u terapiji kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti, pacijenti treba da konsultuju svog lekara koji ih može posavetovati o relativnim prednostima naspram rizika za svakog individualnog pacijenta.

Istovremena primena acetilsalicilne kiseline i drugih lekova koji utiču na hemostazu (tj. antikoagulantni lekovi kao što je varfarin, trombolitički i antitrombocitni lekovi, antiinflamatorni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) se ne preporučuje, osim ukoliko je to striktno indikovano, s obzirom na to da oni mogu povećati rizik od hemoragije (videti odeljak 4.5). Ukoliko se ovakva kombinacija ne može izbeći, preporučuje se pažljiv nadzor u cilju praćenja znakova krvarenja.

Potreban je oprez kod pacijenata koji primaju istovremeno lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije, kao što su oralni kortikosteroidi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i deferasiroks (videti odeljak 4.5).

Kada se daju manje doze, acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Ovo može prouzrokovati napade gihta kod pacijenata koji za to imaju predispoziciju (videti odeljak 4.5).

Rizik od hipoglikemijskih dejstava sulfoniluree i insulina mogu biti potencirani acetilsalicilnom kiselinom ukoliko se ona uzme u prekomernoj dozi (videti odeljak 4.5).

Treba izbegavati primenu acetilsalicilne kiseline u odmakloj trudnoći i uopšteno tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Metotreksat (koji se koristi u dozama od 15 mg nedeljno ili većim):

Kombinovana primena acetilsalicilne kiseline i metotreksata, povećava hematološku toksičnost metotreksata usled smanjene bubrežne eliminacije metotreksata od strane acetilsalicilne kiseline. Zbog toga, istovremena primena metotreksata (u dozama većim od 15 mg nedeljno) sa acetilsalicilnom kiselinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici, npr. *probenecid* i *sulfipirazon*

Salicilati umanjuju dejstvo *probenecida* i *sulfipirazona*. Istovremenu primenu treba izbegavati.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza prilikom primene ili ih treba uzeti u obzir

Antikoagulansi npr. *kumarin*, *heparin*, *varfarin* i *fenindion*

Povećan rizik od krvarenja iz razloga inhibirane funkcije trombocita, povrede duodenalne mukoze i istiskivanja oralnih antikoagulansa sa mesta vezivanja za proteine plazme. Treba pratiti vreme krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antiagregacioni lekovi (npr. klopidogrel i dipiridamol) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI, kao što je sertralin ili paroksetin)
Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici npr. derivati sulfoniluree

Salicilati mogu da povećaju hipoglikemijsko dejstvo derivata sulfoniluree.

Digoksin i litijum

Acetilsalicilna kiselina smanjuje bubrežno izlučivanje digoksina i litijuma, što dovodi do povećanih koncentracija ovih lekova u plazmi. Praćenje koncentracija digoksina i litijuma u plazmi se preporučuje kada sa započinje i završava terapija acetilsalicilnom kiselinom. Može da bude neophodno prilagođavanje doze.

Diuretici i antihipertenzivi

NSAIL mogu da smanje antihipertenzivna dejstva diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Pacijente sa hipertenzijom treba pažljivo pratiti. Kao i kod primene drugih lekova iz grupe NSAIL, istovremena primena sa ACE inhibitorima povećava rizik od akutne bubrežne insuficijencije. Diuretici: postoji rizik od akutne bubrežne insuficijencije, usled smanjene glomerularne filtracije putem smanjene sinteze bubrežnih prostaglandina. Preporučuje se hidratacija pacijenta i praćenje funkcije bubrega na početku terapije.

Ostali nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Istovremena primena može povećati rizik od nastanka neželjenih dejstava. Upotreba dva ili više NSAIL povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Ibuprofen i naproksen

Primena u istom danu nekih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao što su ibuprofen i naproksen, mogu da ometaju trajnu inhibiciju trombocita izazvanu acetilsalicilnom kiselinom. Klinički značaj ovih interakcija nije poznat. Lečenje nekim NSAIL kao što su ibuprofen ili naproksen, kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivno dejstvo acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 5.1).

Ciklosporin, takrolimus

Istovremena primena NSAIL i ciklosporina ili takrolimusa može da poveća nefrotoksično dejstvo ciklosporina i takrolimusa. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju kod istovremene primene ovih lekova sa acetilsalicilnom kiselinom.

Sistemska kortikosteroidi

Rizik od gastrointestinalnih krvarenja i ulceracije može biti povećan kada se istovremeno primenjuju acetilsalicilna kiselina i kortikosteroidi (videti odeljak 4.4). Kortikosteroidi smanjuju koncentraciju salicilata u plazmi i može doći do pojave toksičnosti salicilata nakon obustave terapije kortikosteroidima.

Metotreksat (koji se koristi u dozama manjim od 15 mg nedeljno)

Istovremena primena acetilsalicilne kiseline i metotreksata može da poveća hematološku toksičnost metotreksata usled smanjene bubrežne eliminacije metotreksata od strane acetilsalicilne kiseline. Jednom nedeljno treba raditi analizu krvne slike, tokom prvih nedelja kombinovane primene ovih lekova. Pojačano praćenje treba primeniti u prisustvu čak i blagog oštećenja funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.

Inhibitori karboanhidraze

Smanjena je ekskrecija acetazolamida; intoksikacija salicilatima se dešavala kod pacijenata koji su bili na terapiji velikim dozama salicilata i inhibitorima karboanhidraze. Istovremena primena inhibitora karboanhidraze, kao što je acetazolamid, i salicilata može da dovede do teške acidoze i povećane toksičnosti na nivou centralnog nervnog sistema.

Antacidi i adsorbensi

Ekskrecija acetilsalicilne kiseline se povećava alkalizacijom urina; moguće je da kaolin smanjuje njenu resorpciju. Antacidi će smanjiti dejstvo acetilsalicilne kiseline. Inkompatibilnost postoji pri primeni soli gvožđa, karbonata i alkalnih hidroksida.

Mifepriston

Proizvođač mifepristona preporučuje da treba izbegavati primenu acetilsalicilne kiseline 8-12 dana nakon prekida primene mifepristona.

Alkohol

Istovremena primena alkohola i acetilsalicilne kiseline povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Antiemetici

Metoklopramid pojačava dejstva acetilsalicilne kiseline povećavajući stopu resorpcije.

Antiepileptici

Salicilati smanjuju vezivanje fenitoina za plazma albumin. Ovo može dovesti do smanjenja ukupnih koncentracija fenitoina u plazmi, ali povećava frakciju slobodnog fenitoina. Nevezana koncentracija, i samim tim terapijski efekat, nije značajno poremećen. Prijavljeno je da acetilsalicilna kiselina smanjuje vezivanje valproata za seumski albumin, samim tim povećavajući slobodne koncentracije u ravnotežnom stanju u plazmi.

Antagonisti leukotrijena

Koncentracija u plazmi zafirlukasta se povećava.

Antibakterijski lekovi

Toksičnost sulfonamida može biti povećana.

Testovi funkcije štitaste žlezde:

Acetilsalicilna kiselina može da utiče na testove funkcije štitaste žlezde.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Male doze (do 100 mg/dnevno)

Kliničke studije ukazuju da su doze do 100 mg/dnevno ograničene na akušersku primenu, a koje zahtevaju posebno praćenje, izgleda bezbedne.

Doze od 100 - 500 mg/dnevno

Ne postoji dovoljno kliničko iskustvo, koje se odnosi na primenu doza većih od 100 mg/dnevno do 500 mg/dnevno. Prema tome, preporuke navedene u nastavku za doze od 500 mg/dnevno i veće, su primenljive i za ovaj dozni opseg.

Doze od 500 mg/dnevno i veće

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja i kardijalne malformacije i gastroshize, nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u periodu rane trudnoće. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan za manje od 1% do vrednosti približno od 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do porasta pobačaja pre- i postimplantacije i embriofetalne smrtnosti. Dodatno, povećana incidencija od različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je prijavljena kod životinja kada su primenjivani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, acetilsalicilnu kiselinu ne treba primenjivati, osim ukoliko je neophodna. Ukoliko se acetilsalicilna kiselina primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću, ili u period prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu, a trajanje terapije treba da bude najkraće moguće.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izazvati kod fetusa:

- kardiopulmonalnu toksičnost (sa preranim zatvaranjem ductus arteriosus-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaj funkcije bubrega, koja može napredovati do bubrežne insuficijencije sa oligohidroamnionom;

kod majke i deteta, pri kraju trudnoće:

- moguće produženje vremena krvarenja, antiagregacioni efekat koji se može javiti čak i nakon veoma malih doza,
- inhibiciju kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja. Stoga je acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg/dnevno i većoj kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

S obzirom na to da se acetilsalicilna kiselina izlučuje u majčino mleko, ovaj lek ne treba da uzimaju dojilje, jer postoji rizik od *Reye*-ovog sindroma kod odojčeta. Velike doze koje primenjuje majka mogu dovesti do oštećenja funkcije trombocita kod odojčeta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Andol 100 nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena su prema klasi sistema organa. U okviru svake klase sistema organa učestalost javljanja je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<p>Često: produženo vreme krvarenja.</p> <p>Retko: trombocitopenija, granulocitoza, aplastična anemija.</p> <p>Nepoznate učestalosti : slučajevi krvarenja sa produženim vremenom krvarenja, kao što je epistaksa, hematurija, purpura, ekhimoze, hemoptizija, hematom, cerebralna hemoragija i krvarenje desni.</p> <p>Simptomi mogu da traju od 4 - 8 dana posle prestanka primene acetilsalicilne kiseline. Kao rezultat, može doći do povećanog krvarenja tokom hirurških procedura.</p> <p>Acetilsalicilna kiselina smanjuje adhezivnost trombocita i u velikim dozama može uzrokovati hipoprotrombinemiju.</p> <p>Postojeća (hematemeza, melena) ili prikriveno gastrointestinalno krvarenje, koje može da dovede do anemije usled nedostatka gvožđa (češća je pri većim dozama).</p> <p>Hemolitička anemija može da se javi kod pacijenata sa deficijencijom glukozo-6-fosfat dehidrogenaze.</p>
Poremećaji imunskog sistema	<p>Retko: reakcije preosetljivosti, osip na koži, urtikarija, angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije uključujući šok.</p>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<p>Nepoznate učestalosti : hiperurikemija.</p>
Poremećaji nervnog sistema	<p>Retko: intrakranijalno krvarenje.</p> <p>Nepoznate učestalosti : glavobolja, vertigo</p>

Poremećaji uha i labirinta	Nepoznate učestalosti : slabljenje sluha; tinitus
Kardiološki poremećaji	Nepoznate učestalosti : kardio-respiratorni distres
Vaskularni poremećaji	Retko: hemoragijski vaskulitis. Nepoznate učestalosti : hemoragija, hemoragija usled operacije, hematoma, hemoragija u mišićima.
Respiratorni, torakalni i medijastalni poremećaji	Povremeno: rinitis, dispnea. Retko: bronhospazam. Nepoznate učestalosti : sindrom astme izazvan analgeticima.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Retko: menoragija.
Gastrointestinalni poremećaji	Često: dispepsija. Retko: teška gastrointestinalna krvarenja, mučnina, povraćanje, gastritis. Nepoznate učestalosti : gastroične ili duodenalne ulceracije i perforacija, dijareja.
Hepatobijarni poremećaji	Nepoznate učestalosti : hepatična insuficijencija, povećane vrednosti transaminaza.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno: Urtikarija. Retko: Steven-Johnson-ov sindrom, Lyell-ov sindrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznate učestalosti : poremećaj funkcije bubrega, retencija vode i soli, uratni bubrežni kamenci.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Trovanje salicilatima je obično udruženo sa koncentracijama u plazmi koje su veće od 350 mg/L (2,5 mmol/L). Kod odraslih osoba većina smrtnih ishoda je usledila kada su koncentracije prešle 700 mg/L (5,1 mmol/L). Malo je verovatno da će pojedinačne doze, manje od 100 mg/kg, dovesti do ozbiljnog trovanja.

Simptomi

Česti simptomi uključuju povraćanje, dehidrataciju, tinitus, vertigo, gluvoću, preznojavanje, tople ekstremiteti sa izraženim pulsom, ubrzano disanje i hiperventilaciju.

Kod većine pacijenata je prisutan neki stepen poremećaja acidobazne ravnoteže.

Pojava mešovito respiratorne alkaloze i metaboličke acidoze sa normalnim ili povišenim vrednostima pH arterijske krvi (normalne ili smanjene koncentracije vodonikovih jona u krvi) je uobičajena kod odraslih ili dece starije od 4 godine. Kod dece uzrasta 4 godine ili mlađe, često je dominantna metabolička acidoza sa sniženim vrednostima pH arterijske krvi (povišena koncentracija jona vodonika). Acidoza može da poveća prolazak salicilata kroz krvno-moždanu barijeru.

Povremeni simptomi uključuju hematemezu, hiperpireksiju, hipoglikemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, povećane vrednosti INR/PTR, intravaskularnu koagulaciju, bubrežnu insuficijenciju i plućni edem, koji nije srčanog porekla.

Simptomi od strane centralnog nervnog sistema uključuju konfuziju, dezorijentaciju, komu i konvulzije, i manje su česti kod odraslih u poređenju sa decom.

Terapija

Odraslina treba dati aktivni ugalj, ukoliko je u roku od jednog sata došlo do ingestije acetilsalicilne kiseline u dozi većoj od 250 mg/kg. Treba meriti koncentraciju salicilata u plazmi, mada se težina trovanja ne može proceniti samo na osnovu ovoga, i u obzir treba uzeti i kliničke i biohemijske pokazatelje. Eliminacija se povećava alkalizacijom urina, što se postiže primenom 1,26% natrijum-bikarbonata.

Vrednosti pH urina treba pratiti. Korigovati metaboličku acidozu intravenskom primenom 8,4% natrijumbikarbonata (prvo proveriti kalijum u serumu). Forsiranu diurezu ne treba primenjivati, jer ona ne pojačava ekskreciju salicilata, a može uzrokovati plućni edem.

Hemodijaliza je izbor lečenja kod teškog oblika trovanja i treba je razmotriti kod pacijenata sa koncentracijama salicilata u plazmi većim od 700 mg/L (5,1 mmol/L) ili manjim koncentracijama u slučaju teških kliničkih ili metaboličkih manifestacija. Pacijenti mlađi od 10 ili stariji od 70 godina imaju povećan rizik od toksičnosti salicilata i mogu zahtevati dijalizu u ranijoj fazi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva; inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC06

Antitrombocitni efekat acetilsalicilne kiseline u velikoj meri ne zavisi od sistemske bioraspodivnosti i trajanje efekta nije u korelaciji sa prisustvom intaktne salicilne kiseline u cirkulaciji. Smatra se da je antitrombocitna aktivnost većinom presistemska, udružena sa acetilacijom ciklooksigenaze u trombocitima u portnoj cirkulaciji.

Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno vrši acetilaciju ciklooksigenaze trombocita, na taj način inhibirajući biosintezu tromboksana, snažnog vazokonstriktora i induktora agregacije trombocita. Takođe inhibira aktivnost ciklooksigenaze u vaskularnom endotelu, na taj način sprečavajući sintezu prostaciklina, snažnog vazodilatatora i inhibitora agregacije trombocita.

Zato, s obzirom na to da je endotelna ćelija sposobna da ponovo sintetiše ciklooksigenazu, dok trombocit nije, efekat na tromboksan duže traje.

Zbog male doze acetilsalicilne kiseline u obliku tablete, acetilsalicilna kiselina se sporo otpušta u portnu cirkulaciju i u jetri dolazi do deacetilacije u inaktivne salicilate pre ulaska u sistemsku cirkulaciju. Pretpostavlja se da su trombociti prolaskom kroz portnu cirkulaciju izloženi acetilsalicilnoj kiselini u koncentracijama dovoljnim za postizanje efektivne inhibicije tromboksana, dok uticaja na sistemsku sintezu prostacilina praktično nema.

Eksperimentalni podaci sugerišu da ibuprofen može da inhibira efekat male doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ukoliko se istovremeno primenjuju. U jednoj studiji, kada je pojedinačna doza ibuprofena od 400 mg uzeta tokom 8 sati pre ili tokom 30 minuta nakon primene acetilsalicilne kiseline u dozi od 81 mg i u farmaceutskom obliku sa trenutnim oslobađanjem, javio se smanjen efekat acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Ipak, ograničenost ovih podataka i nepouzdanost ekstrapolacije *ex-vivo* podataka na kliničke situacije implicira da se ne mogu doneti sigurni zaključci o redovnoj upotrebi ibuprofena, kao ni da bi u slučaju povremene upotrebe ibuprofena došlo do klinički značajnog efekta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Acetilsalicilna kiselina se brzo resorbuje nakon oralne primene lekova sa trenutnim oslobađanjem, sa delimičnom hidrolizom u salicilate pre resorpcije. Resorpcija je odložena u prisustvu hrane i smanjena kod ljudi koji imaju napade migrene.

Resorpcija je brza kod pacijenata sa ahlorhidrijom i takođe nakon primene polisorbata i antacida. Koncentracije leka u plazmi rastu disproporcijalno u odnosu na dozu, npr. doza od 325 mg sa poluvremenom eliminacije od 2 - 3 sata i veće doze pokazuju manje koncentracije u plazmi u prisustvu povećanog poluvremena eliminacije zbog disproporcijalnog porasta volumena distribucije.

Acetilsalicilna kiselina je nađena u pljuvački, mleku, plazmi i sinovijalnoj tečnosti u koncentracijama manjim od onih u krvi i prolazi kroz placentu. Vezivanje salicilata za proteine plazme je u velikom stepenu. Acetilsalicilna kiselina se za proteine plazme vezuje u manjoj meri. U krvi, dolazi do brze hidrolize na salicilnu kiselinu, dok konjugacijom sa glukuronskom kiselinom /glicinom nastaje glukuronid i saliciluronska kiselina. Salicilati se resorbuju u bubrežnim tubulima u kiselom urinu, pa alkalizacijom urina dolazi do pojačanog stepena izlučivanja; 85% doze se izlučuje kao slobodni salicilat.

Apsolutna bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline iz tableta (u poređenju sa intravenski primenjenom acetilsalicilnom kiselinom) je približno 25%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema pretkliničkih podataka koje bi lekaru bile od značaja i koje bi trebalo da se dodaju informacijama već pomenutim u drugom odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Magnezijum-oksidi, teški
Skrob, kukuruzni
Želatin
Talk
Skrob, preželatinizovan
Celuloza, mikrokristalna

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/PVC//Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd.

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-03704-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet: 05.03.2004.
Datum obnove dozvole: 08.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.